

Japan Patent Office
Patent Laying-Open Gazette

Patent Laying-Open No. 1-138443
Date of Laying-Open: May 31, 1989
International Class(es): G 01 N 21/41
21/55
33/543

(9 pages in all)

Title of the Invention: Biological Sensors

Patent Appln. No. 63-207977

Filing Date: August 22, 1988

Priority Claimed: Country: United Kingdom
Filing Date: August 22, 1987
Serial No. 8719885

Priority Claimed: Country: United Kingdom
Filing Date: September 4, 1987
Serial No. 8720854

Inventor(s): Martin F. Finlan
John E. M. Midgley
Stephen A. Charles
James C. Irlam

Applicant(s): Amersham International PLC,

BEU. AVAILABLE COPY

1021499 74

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平1-138443

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)5月31日

G 01 N 21/41
21/55
33/543

Z-7458-2G

7458-2G

L-7906-2G 審査請求 未請求 請求項の数 13 (全9頁)

⑮ 発明の名称 生物学的センサ

⑯ 特 願 昭63-207977

⑰ 出 願 昭63(1988)8月22日

優先権主張 ⑱ 1987年8月22日 ⑲ イギリス (GB) ⑳ 8719885

⑳ 発 明 者 マーティン・フランシ イギリス国バツキンガムシャー, エールズバリー, バラード・クローズ 7

㉑ 発 明 者 ジョン・エドワード・ イギリス国エツチビー7・9 エヌエイ, バツキンガムシャー, リトル・チャルフオント, アマーシャム・ブレイス (番地なし)

㉒ 出 願 人 アマーシャム・インタ イギリス国エツチビー7・9 エヌエイ, バツキンガムシャー, リトル・チャルフオント, アマーシャム・ブレイス (番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名
最終頁に続く

明 細 書

1. 【発明の名称】

生物学的センサ

2. 【特許請求の範囲】

1. 生物学的、生化学的又は化学的試験に用いるセンサにして、

電磁放射線の透過材料体、該透過材料体の第1表面の少なくとも一部に加えられる金属材料層、該金属材料層に加えられる感知材料層、分析されるべき試料を該感知層上にそこで反応するように導く手段、電磁放射線が透過材料体の第1表面の一部分において内方へ反射されるように向けられる電磁放射線源、入射ビームが扇形であるように電磁放射線を第1表面の一部分へ集中する手段、及び内方へ反射されるビームを受けるように配置される検出手段から成り、

該第1表面に入射する扇形のビームが表面プラズモン共鳴を生じさせる角度を含む入射角の範囲に広がり、監視手段によって検出される共鳴の特性が試料と感知層の間の反応に依存することを特

徴とするセンサ。

2. 請求項1に記載のセンサにして、電磁放射線源からの電磁放射線が湾曲した第2表面を通過透過材料体へ入ることを特徴とするセンサ。

3. 請求項2に記載のセンサにして、第2表面の湾曲の中心が第1表面上にあることを特徴とするセンサ。

4. 請求項2又は3に記載のセンサにして、第2表面が丸形であることを特徴とするセンサ。

5. 請求項2乃至4のいずれかに記載のセンサにして、電磁放射線の入力ビームが透過材料体へ入る点において第2表面の接線に垂直な方向において透過体へ入ることを特徴とするセンサ。

6. 請求項1乃至5のいずれかに記載のセンサにして、検出手段が透過材料体の外方に位置され、内方へ反射されるビームが透過材料体の湾曲した第3表面を介して該透過材料体から出ることを特徴とするセンサ。

7. 請求項6に記載のセンサにして、第3表面の湾曲の中心が第1表面上にあることを特徴とす

るセンサ。

8. 請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載のセンサにして、透過材料体が半球形であり、該半球形の平面が第 1 表面であり、該半球形の丸形表面が第 2 表面を含み、第 1 表面の該一部分が第 1 表面の中心に位置されることを特徴とするセンサ。

9. 請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載のセンサにして、透過材料体が半円柱形を取り、該半円柱形の平面が第 1 表面であり、該半円柱形の湾曲面が第 2 表面を含み、第 1 表面の該一部分が第 1 表面の長い中心軸線上に位置されることを特徴とするセンサ。

10. 請求項 8 又は 9 に記載のセンサにして、透過材料体の湾曲面の頂部が除去され截頭の半球形又は截頭の半円柱形であることを特徴とするセンサ。

11. 請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載のセンサにして、検出手段は全出力ビームを集めるように配置される大面積検出器の形態を取ることを特徴とするセンサ。

表面プラズモン共鳴 (SPL; surface plasmon resonance) 現象は、抗原と抗体の間の反応が進むときの表面の屈折率における微小な変化を検出するために用いられ得る。表面プラズモン共鳴は、金属の境界に存在する自由電子のプラズマ

(plasma) の振動である。これらの振動は、金属表面の近くの物質の屈折率に影響し、そしてこのことがセンサ機構の基礎を形成する。表面プラズモン共鳴は、P 偏光ビーム (p-polarised light beam) が高い誘電率を有する媒体、例えばガラス、の境界において全体に内方へ反射されるとき生成される微小波を用いることによって達成される。その技術を記載した論文が、「ガス検出とバイオセンシングのための表面プラズモン共鳴」という題名でリーバーク等 (Lieberg, Nylander and Lundstrom) により「センサ及びアクチュエータ」第 4 巻第 2 99 頁 (Sensors and Actuators, Vol. 4, page 299) に発表された。添付の図面の第 1 図には、この論文に述べられた装置の図が示される。光線のビーム 1 は、図示されないレーザ源

12. 請求項 1 乃至 11 のいずれかに記載のセンサにして、検出手段は全出力ビームを集めるように配置される角度的に間隔を置かれた配列の検出器の形態を取ることを特徴とするセンサ。

13. 請求項 1 乃至 12 のいずれかに記載のセンサにして、感知層が抗体層であって対応する抗原を含む試料に反応される形態を取ることを特徴とするセンサ。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は、生物学的、生化学的及び化学的試験に用いられるセンサに関し、特に抗体と対応する抗原との相互作用を監視するために用いられる免疫センサ (immunosensors) に関する。

(従来の技術及び解決しようとする課題)

抗体が表面上に固定化されると、その表面の性質は、対応する抗原を含む溶液がその表面に接触され抗原と抗体とが結合するとき、変化する。特に、表面の光学的性質の変化は、適当な装置で監視され得る。

からガラス体 3 の表面 2 に加えられる。図示されない検出器が内方へ反射されるビーム 4 を監視する。ガラス体 3 の外表面 2 に金属、例えば金又は銀、の薄いフィルム 5 が加えられ、フィルム 5 に更に抗体を含む有機材料の薄いフィルム 6 が加えられる。抗原を含む試料 7 は抗体フィルム 6 に接触されかくして抗原と抗体の間の反応を起こさせる。結合が生じると、抗体フィルム即ち層 6 の屈折率が抗体の分子の大きさのために変化し、次に説明するように、この変化が表面プラズモン共鳴を用いて検出され測定され得る。

表面プラズモン共鳴は、第 1 図の装置において、入射ビーム 1 の角度を変えそして内方へ反射されるビーム 4 の強度を監視することによって実験的に観察され得る。或る入射角度において光運動量 (light momentum) の平行成分が金属フィルムの反対の面 8 における表面プラズモンの分散に釣り合う。金属フィルム 5 の厚さが正しく選定されるならば、表面プラズモン共鳴の結果として、外表面 2 におけるガラス金属境界面及び面 8 における

金属抗体境界面の間に電磁結合があり、そしてその特定の入射角度における反射ビーム 4 における減衰がある。かくして、ビーム 1 の入射角度が変化するとき、表面プラズモン共鳴が、特定の入射角度における内方反射ビーム 4 の強度における鋭角の伏角として観察される。共鳴の生じる入射角は、金属フィルム 5 に対する材料、即ち抗体層 6 の屈折率に影響され、そして共鳴に対応する入射角は、抗体とその抗原との間の反応の状態の直接測定値である。増大された感知は、抗体抗原反応の始めにおいて、入射角度を反応がほぼ線型である反射率伏角曲線の間以下に選定し、次にその入射角を固定して時間の経過とともに反射ビーム 4 の強度における変化を観察することにより得ることができる。

第 1 図を参照して記述される既知の装置はガラス体 3 としてプリズムを用いる。第 2 図に示される装置は、表面プラズモン共鳴を証明することを意図された単に実験的な設備である。プリズムは、参照数字 8 で指示され、その下方表面に金属の薄

膜形の形態を取ることにより、反応速度が改良される。このようにして、試料と抗体層の間の反応が進むときの共鳴状態の進展が監視され得る。1 例において、このことは電磁放射線源から立体入力ビームを取り、そのビームをガラスと金属の境界上のビームの入射点に集中することによって遂行され得る。このようにして入力ビームは、或る範囲の角度でガラスと金属の境界へ入射する数個のビームに等しくなる。装置は、角度の範囲が表面プラズモン共鳴に対応する伏角及びその角度範囲にまたがるように、選定され得る。対応する内方反射ビームは、同様に実際上数個のビームであり、全出力ビームを集めるように位置された広範囲検出器又は角度を有する検出器列によって監視され得る。検出器は全伏角からの情報を数ミリセカンド（千分の数秒）内にエンコード（記号化）する。このようにして、共鳴状態の進展は、試料と抗体層との間の反応が進むとき、監視され得る。

扇形ビームの使用は、プリズムの問題（上記参照）を目立たせ、そしてこれらの問題を避けた

いフィルムを付加されている。図示されないレーザ源からの光線 1 がプリズムに入射する。光線はプリズムに入る前に点 9 において屈折される。内方へ反射されるビーム 4 は、プリズムから出るとき点 10 において同様に屈折される。

既知の SPR 装置の 1 つの問題は、抗体層の屈折率における変化に対して作動が遅いことである。他の問題、特に第 2 図に示されるプリズムを使用することに関連する問題は、入射角が変化するとき光源の移動又はプリズムの回転のいずれか又はその両者により、入力ビームが入射する表面 2 上の点が移動することである。金属フィルム 5 及び抗体のフィルム 6 における避けられない変化量の故に、共鳴を生じる入射角はこの移動が起こるとき変化する。このことは測定に別の変化因子を導入し、初期の未結合状態と抗体層 6 の結合状態のあいだの比較をより不正確にする。

本発明においては、ガラスと金属の境界において内方へ反射される電磁放射線の入射ビームが通常可視又は可視付近の区域における電磁放射線の

ために、通常ガラスの透明体の表面であってその上へ入射光線が入射される表面が、好ましくは丸形に湾曲された表面であり、電磁放射線の入力ビームについて、ビームが入射点において表面の接する方向に直角に入るように配置される。好ましくは同様に内方に反射されるビームが現出する表面は湾曲した、好ましくは丸形の表面である。

本発明の第 1 実施例において、透明体は、ガラスの半球の形態を取る。その半球形の平らな面は、前述の方法で薄い金属フィルム及び重ねられた感知層で被覆される。入力電磁放射線源、例えば光源は、入力ビームが入射点において半球形に接する方向に垂直に入り、ビームが屈折されずに通るそして円形平面の中心に入射するように配置される。平面上の入射点は扇形ビームの全ての部分で同じである。

半球形以外の形状、例えば点よりも線形の入射を与える半円柱形、又は頭部が切除された、即ち 2 つの平らな多分平行な表面及びそれらを連結する円形側面を形成する、截形の半球若しくは半円

柱を用いることができる。

線形のビームは、平面に置かれたスリットを介して投射されることによってほぼ平らであるようにされ入射点を通りそしてガラスと金属の境界の点へ垂直に向けられる。代わりに、表現“扇形”は、入力ビームの断面の形を指示しても良く、ビームそれ自体が他の面、例えば（入射線を与える）くさび形又は円錐形の面、に拡張しても良い。

金属フィルムに加えられる層はここでは免疫検査に用いられる抗体層として記載されたが、生じている事項によって屈折率が変化する任意の感知層を用いることができ、生物学、生化学及び化学の分野における多種の用途を有する検出器が提供されることがわかるであろう。1つの事例として、感知層は、DNA又はDNAプローブであって試験される試料により選定される溶液中のその補足物と試験中に結合するものであることができる。

金属フィルム材料は一般に蒸気によって適用される銀又は金である。フィルムは、入射ビームの入射点の微少な移動に応じるために出来るだけ均

ムよりもより大きな厚さに耐え、そして引き続く被覆のためのより安定な核小体 (nuclei) を形成することができる。

4. 非電解メッキフィルムへの蒸着。非電解メッキフィルムは、島構造体により強い傾向を持ちそして蒸着フィルムよりも大きな間隔を伴うより大きな島により強い傾向を有する。このことは予め決められた波長の光の調整において長所であろう。

被覆性能は次の方法により改良され得る。

1. 被覆の間においてガラス表面温度を制御すること。高温基質を用いることが島の大きさ及び島の間のあき並びにその逆を増加する。

2. 磁界、静電界又は蒸気流のイオン含有量を制御する電子放射装置の存在下において蒸着すること。基質の電荷の状態が島構造に影響することは知られている。

3. ガラス表面に対する蒸着蒸気流の入射角を制御すること。蒸気にされた原子の易動性及びより大きな島を作る能力は、ガラス表面に対する原子の運動量が増加されるときにより大きくなる。

一であることが必要である。構成された

(structured) 金属フィルムは最良の共鳴を与えてであろうと考えられる。また以下の種々の方法であってその方法においてガラス体が金属フィルムの性能を改良する、特に金属フィルムの不連続島 (discontinuous islands) を作る自然の傾向を制御する、ために前処理され得る以下の方法があると考えられる。

1. 溶融金属硝酸塩中への浸漬。これは、イオンを構成してそしてイオンが島の形成の焦点として作用する方法でイオンを表面へ導入する効果をも有する。

2. 核形成個所 (nucleating sites) を導入するための冷たい又は熱いガラスのイオン衝撃 (ion bombardment)。過剰易動イオンの除去が厚さを減少することそしてその厚さにおいて蒸着フィルムが連続することが証明された。

3. 薄く蒸着された (0乃至100オングストロームの厚さ) フィilm上への非電解メッキ又は電気メッキ。非電解メッキフィルムは蒸着フィル

(実施例)

本発明がより良く理解されるように、本発明の実施例が添付の図面を参照して単に事例の方法において次に説明される。

第3図を参照すると、図に示されないが好都合にはテレフンケン・エレクトロニク

(Telefunken Electronic) による形式番号

TXCK 1200の下で製造されたようなレーザダイオードコリメータ (laser diode collimator)

pen) で構成され得る光源からの幅 $2r$ の平行電磁放射線ビーム 13 が、焦点距離 f_1 の半円柱形焦点レンズ 14 上に投射される。焦点レンズ 14 は、光を一般的に 28 によって指示される光学的透明構成要素と金属被覆の形態の反射層 19 の間の境界面 27 上の点 15 へ集める。光学的透明構成要素は、この事例では、ガラス支持プレート又はスライド 16 (その上に反射層が被覆される) 及び半円柱形レンズ 11 から作られる。半円柱形レンズ 11 の湾曲の中心は点 15 に位置する。適当な屈折率調和流体が、29で指示されるように、

プレート16の面する面とレンズ11との間に具備され、焦点レンズ14から現れる収束ビームにおける全光線経路が光学的透明構成要素28の半径方向に進行しそしてそれ故屈折されることなく点15上に集中する。スリット30が収束ビームをほぼ平らな扇形にし、反射層19の単に小さな区域が照らされ、金属被覆の非均一性によるあらゆる影響が減少される。

点15から内方へ反射された光線は、光学的透明構成要素28から出る発散する平らな扇形の広がりとして進行しそして焦点レンズ31へ入射する。焦点レンズ31は、ほぼ平行な側面であるか又は少なくとも光学的透明構成要素28から出る光線の扇形の広がりと比較して減少された発散の光線ビーム32を生成する。ビーム32は、検出器18、例えば感光性検出器の列、に入射されるように配列される。焦点レンズ31の主目的が感光性検出器の列における深遊反射(stray reflections)を減少しビーム32が検出器18の表面に直角になることを確実にするものである。

第4図を参照して、本発明の第2の実施例が次に述べられる。第4図を参照すると、センサは、ケーシング12内に収容され、ガラス又は石英のような透明な物質で作られた半球形レンズ11から成る。図示されない電磁放射線源が、電磁放射線の平行入力ビーム13を生成する。電磁放射線の振動数は、表面プラズモン波を生じ、そして実際において可視領域内又は可視領域付近であるようなものであらねばならない。適当なフィルタ及びコリメータを備えた、通常の光源を除くヘリウム・ネオンレーザ又は赤外線ダイオードレーザを含む適当な電磁放射線源が用いられる。レンズ14が、平行入力ビーム13を半球形レンズ11の円形平面の中心から真上に間隔を置かれた点15にある焦点へ運ぶために用いられる。点15は、屈折率が半球形レンズ11の屈折率に等しいか又はそれに近いガラスのような透明材料で作られたスライド16の面に換たわる。その配置は、点15が半球体の湾曲した表面の湾曲のほぼ中心に換たわるようにされる。

しかしながら、深遊反射が重要でないか又は感光性検出器18の列が好都合に光学的透明構成要素28の出口表面の近くに位置され得る(たぶん出口表面に取り付けられる又は出口表面に付着される)ならば、焦点レンズ31は不要である。

検出器18の列は、ビーム32を横切る位置の光線の強度の変化; 反射層19がさらされる流体中の物質により決められる特定の角度で強い吸収が生じることを述べるSPR効果、を指示する電気信号を発生するように配置される。これらの電気信号は見本を取られデジタル化され適当な分析装置へ供給される。分析装置はマイクロプロセッサ又は大型電算機を含むことができる。

費用をかけること及び装置全体又は少なくとも金属フィルム構成要素5及び光学的透明構成要素28を覆う不便無しに、偶発的光線の攪乱効果を最小にするために、特徴的な変調が光線に与えられ、検出器又は処理回路がそのような変調に優先的に応答するように調整(tuned)されるように構成することが望ましい。

点15において内方へ反射される光線は発散ビーム17の形態で半球形レンズから出て感光性検出器18へ入る。感光性検出器18は図示されない外部回路によって前述の方法において分析されるために電気的出力信号を生じる。感光性検出器18は、例えばダイオード列又は電荷結合素子若しくは同様の画像装置であり得る。

センサの実用的な実現において、参照数字19によって指示される金属フィルムは、前述のスライド16の表面に加えられる。入力ビームが集中される点15は、金属フィルムとスライド16の間の境界上に換たわる。試験が進行するとき屈折率が変化する感知層20が金属フィルムの表面に加えられる。感知層20は、例えば抗体層であり得る。感知層20は点15のまわりの比較的小さな活性ゾーン及び吸収剤の円板21に設けられる中央孔内に制限される。吸収剤の円板21に重なり2個の別の非吸収剤の円板22、23がある。上方円板23の中央孔が縦穴25を画成し、縦穴25内へ試験されるべき試料が置かれる。円板

22の中央孔24は、縦穴25内の液体を毛管作用により感知層20の上方の活性ゾーンへ移行させる大きさである。円板21の厚さは、毛管作用によって中央孔24から現れる試料液体の半径方向外方への運動を推進するように活性ゾーンの深さを面成するようにされる。吸収剤の円板21は、活性ゾーンを通して流れる試料を吸収する。

スライド16、円板21、22、23から成る全体ユニットは廃棄可能であり、感知層20を含む新しいユニットが各々の試験のために用いられ得る。スライド16は、好ましくは半球形レンズ11とスライド16との間の良好な光学的結合を確実にするため半球形レンズ11の平らな面の上に光学オイル又はグリースの薄い層を加えた後に、半球形レンズ11の平らな面の上に位置される。選択的に、半球形レンズそれ自体は、それが十分厚面に製造されることができるとは、廃棄可能であっても良い。そのような場合には、分離するスライド16を含む必要はなく、そして金属フィルム19は半球形レンズに直接加えられ得る。

る減衰が生じる。入力ビームは、入力ビームの角度範囲の中間角度が、前述のように反射率伏角下のほぼ中途であるように配置され、そして試験は、この中間点の高さの上下の反射ビームの強度を監視しながら、一定の入射角度で行われる。このことが直線的な高感受性出力を生じる。

入射角度の設定のために選定される初期反射率伏角は、或る中立又は緩衝溶液がセンサを通されるとき又は試験中の試料がセンサを通されるときであってどのような反応も起きない前に生じる伏角でなければならない。好ましいものである後者の方法に関連して、試料が感知層20の近くの活性ゾーンを通して流れ始めるとき、屈折率は、抗体抗原反応の故に直ちに变化を開始しないことに注意が払われるべきである。このように流れる未反応試料について初期読み取りに使う十分な時間がある。初期読み取りは、フィードバック回路を用いて入射角度を反射率伏角下の中途の適当な値に急速に調整するために用いることができ、試験の残りがこの固定角度において行われ得るように

センサの使用において、試験されるべきそして感知層20における抗体分子と結合する能力のある抗原を含む試料が、縦穴25に置かれそして毛管作用によって中央孔24を通過する。中央孔24から出て、試料液体は吸収剤の円板21に向かって半径方向外向きの全ての方向へ流れ始め、そのとき抗体が感知層20を通過する。感知層20の付近の試料は、かくして試験の間常に再補充され、そのことが最大の感受性を保証する。

試料の流れが感知層20を通るので、感知層20内の抗体と結合する能力の有る試料内のあらゆる抗原が感知層20内の抗体と結合し、かくして反応が進むに従って感知層20の屈折率が変化する。この屈折率における変化が試験の間に点15に集中される光線ビーム13を向けることによって連続的に監視される。条件が正しい、特に点15への入射角が正しい場合に、光線ビーム13を加えることは、プラズモン波の生成を生じ、かくして入力ビームからエネルギーを取り出し、特定の入射角において出力ビーム17の強度における。

本発明の1実施例において、半球形レンズ11は、半円柱形レンズに置換される。この場合、第3図及び第4図は、半円柱形レンズ11が紙面に垂直に延びる適当なセンサを通る断面であるとみなすことができる。半円柱形レンズの使用は、単一の点15の代わりに、共鳴の線形区域、そしてそれ故に線形活性ゾーンの可能性を与える。中央孔24はスリットになり、縦穴25は細長くなる。光源は、線15上に円柱レンズ3によって集中され得るシート状出力ビームを発生するように作動する。検出器18は、同様に線形であり、好ましくは別々の検出器又は検出器列から成り、それぞれが線15の長さに沿う特定の区域を監視するように配置される。

半円柱形レンズ11は、単一の試料上で同時に数個の試験を遂行するために用いられ得るという長所を有する。この目的のため、感知層20は別個の感知区域の列の形態を取り、各感知区域が異なる抗体を含み、各分離された感知区域がそれ自

身の検出器 18 によって監視される。縦穴 25 へ導入された単一の試料は、スロット 24 を通って活性ゾーンへ流れそして同時に種々の感知区域と反応し、検出器 18 によって監視され得る個々の出力読み取りを与える。

半球形レンズ又は半円柱形レンズ 11 は完全に 180 度の湾曲を有するとして示されたが、実際において注意されるべきことは、単に平らな面に近い部分のみが用いられそれ故半球形レンズ又は半円柱形レンズ 11 の大部分が切除されて、事例として第 4 図の点線 26 によって示されるように、穀頭の半球形又は半円柱形を形成することができることである。

前述の事項から理解されるように、本発明は、直ぐに調査されるべき事項の角度の広がり全体又は少なくとも重要部分を可能にする。即ち、調査の速度が単に列をなす検出器 18 及び協働する検査及び計算回路の反応特性によってのみ制限されることを可能にする。このことは、監視されるべき分析の間に起こり得る初期一時滞留及びその

スコープスクリーン上に示したものである。SPR 共鳴が明確に見られる。

検出器は電子的に典型的には毎秒約 200 回走査され、生化学物質が金属被覆プレート 16 に結合されるとき、実時間において共鳴の運動を観察することを可能にする。第 5 図 (a) における反射率曲線は、レーザダイオード源からのビームのはぼガウス輪郭によって調節された。この輪郭は、第 5 図 (b) に示されるように、適当な信号処理によって除去され得る。その信号処理は、周囲の光の故の一定の背景の減算及び共鳴なしの信号による分割によって生成された。

4. 【図面の簡単な説明】

第 1 図及び第 2 図は表面プラズモン共鳴効果を表す既知の実験装置の図、第 3 図は本発明の 1 実施例によるセンサの図解的輪郭の断面図、第 4 図は本発明の別の実施例の図解的側面図、第 5 図 (a) (b) は本発明による装置の可能な性能を示す図である。

11…レンズ(半球形、半円柱形)、

他の移動を可能にし、素早い目盛り調べの点検がなされることを可能にする。更に、各分析又は試験が(計算回路からの適切な出力によって決定されるような)固定反射値で始められるならば、試料の間で変化し得る流体試料の絶対屈折率は、重要でないことが見付けられた。重要なことは、本発明が、SPRに必要な、流体試料の関連する構成要素と反射層の間で達成されるべき、化学結合に要するよりも短い時間で決定される望ましい反射特性を可能にしたことである。

本発明の他の利点は、計算回路に保持され得る補償データを発生する既知の SPR 特性の流体について行われるべき目盛り調べを許し、臨床分析の間に必要に応じて自動的に訂正として加えることが可能なことである。この補償データは、例えば、点 15 上の反射率における変化、特に反射層が蒸発によって製造されるならば起きる現象を許すために、用いられる。

第 5 図は、第 3 図及び第 4 図の装置における検出器 18 から出て来たビデオ信号の表示をオシロ

- 12…ケーシング、 13…入力ビーム、
- 14…焦点レンズ、 16…スライド、
- 18…検出器、
- 19…金属被覆層(反射層)、
- 20…感知層、 21…吸収剤の円板、
- 22、23…円板、 24…中央孔、
- 25…縦穴、 27…境界、
- 28…透明構成要素、 29…流体、
- 30…スリット、 31…レンズ、
- 32…ビーム。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 (外 4 名)



図面の浄書(内容に変更なし)

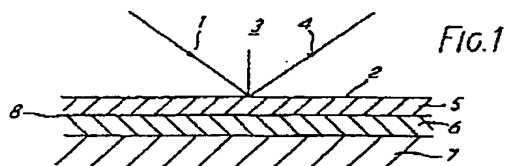


FIG. 1

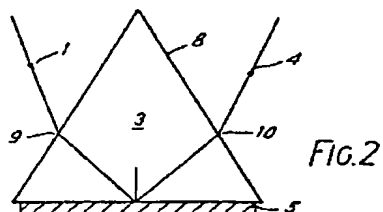


FIG. 2

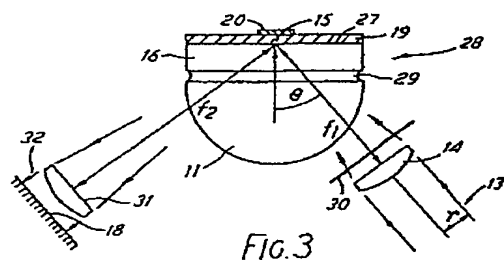


FIG. 3

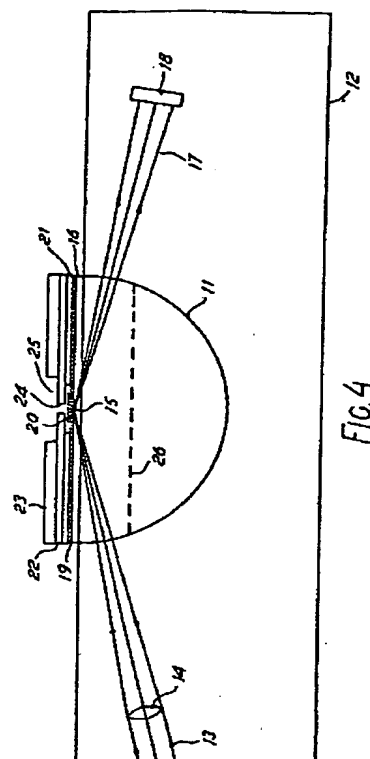


FIG. 4

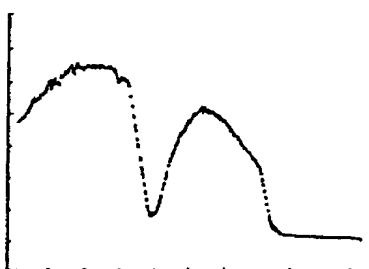


FIG. 5(a)

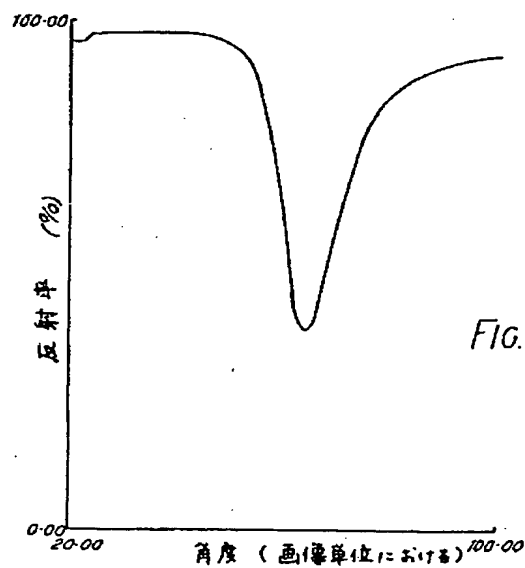


FIG. 5(b)

第1頁の続き

優先権主張

⑩1987年9月4日⑩イギリス(GB)⑩8720854

⑩発明者

ステイーヴン・アレキ
サンダー・チャールズ

イギリス国エツチビー7・9エヌエイ, バツキンガムシャ
ー, リトル・チャルフオント, アマーシャム・プレイス
(番地なし)

⑩発明者

ジェームズ・クリスト
フアー・アールム

イギリス国ミドルセツクス州ステインズ, キングストン・
ロード, ノーマン・コート 3

手続補正書(方式)

昭和63年12月/2日

特許庁長官 吉田文毅 殿



1. 事件の表示

昭和63年特許願第207977号

2. 発明の名称

生物学的センサ

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名称 アマーシャム・インターナショナル・ピーエルシー

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206区

電話 270-6641-6646

氏名 (2770) 弁理士 湯浅 恭三



5. 補正命令の日付 昭和63年11月29日 (発送日)

6. 補正の対象

適正な図面

7. 補正の内容

別紙の通り(尚、図面の内容には変更なし)



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**